

Et rasjonale for akupunktur

en prosjektoppgave i
medisinstudiet ved Universitetet i Oslo, i fysiologi

av

Le Huynh Xuan Phu, medisinstudent
Kull V-02

Veileder, dr. med. Arild Njå

Fysiologisk Institutt, Medisinsk Fakultet, Universitetet i Oslo

Sensor, dr. med. Morten Raastad

Fysiologisk Institutt, Medisinsk Fakultet, Universitet i Oslo

23.04.2007

Abstract

Since the 1970s, acupuncture has grown in popularity in industrialized countries. But still acupuncture remains a controversy among scientists. This literature study tries to elucidate some of the mechanisms proposed since acupuncture research took off about 30 years ago. Ever since acupuncturists started to practice in the western world, there has been an ongoing debate whether acupuncture is nothing more than a powerful placebo analgesia at best or whether there is a real mechanism behind the needle. This paper tries to explore the mechanisms behind the placebo effect in light of the new imaging techniques, fMRI. This tool enables us to visualize which area of the brain is activated during a placebo effect and during acupuncture. The results show that distinct areas of the brain are activated during each of the two modalities, but there is quite a lot of overlap. Based on current trials, the data are still inconclusive. The other known mechanism of acupuncture is its ability to stimulate the release of endogenous opioid peptides and mediate an analgesic effect. Subsequent research has proposed a consistent way to stimulate the release of particular endogenous opioid peptides using electro acupuncture at specific stimulation frequencies. Other proposed mechanisms for acupuncture are stress-induced-analgesia, local peripheral vasodilatation, and modulation of spinal cord receptor distribution through various mechanisms. A central issue in current acupuncture research is the lack of an adequate control measure, which contribute to the variable results seen and the often conflicting conclusions drawn from the same pool of research material. The data presented do not favor any one particular mechanism, but indicate that acupuncture is a multi-variable treatment modality. Whatever the outcome of this debate, both sides will make invaluable contributions to our knowledge of acupuncture.

Innledning

Denne oppgaven har som mål og utforske litteraturen og finne ut hva som er skrevet om akupunktur. Fokus for oppgaven er å finne mulige mekanismer ved akupunktur.

Mye er sagt og skrevet om alternativ medisin, og en stor del av befolkningen oppsøker nå alternative behandlingsformer, nok til at det ble lagt ned et mandat til å utrede de forskjellige alternative behandlingsformer. Resultatet av dette er

Aabake-utvalget. Aarbake-utvalget konkluderer i sin rapport at blant de alternative behandlingsformer er homøopati, akupunktur og soneterapi de mest benyttede terapiformer. Demografisk finner en at det er kvinner, middelaldrende og yngre, de som bor i byene, og de med høy utdanning som benytter seg av disse behandlingsformene. Men disse skillene er i ferd med å viskes ut. Videre finner en at helsevesenets holdninger til bruk av alternativ medisin har skiftet fra en avvisende holdning til en mer nøytral posisjon der man mer eller mindre stilltiende aksepterer alternativ medisin som et område der pasienten primært foretar egne valg. Aktiv samhandling eller henvisende praksis er fortsatt relativt lite utbredt, selv om en undersøkelse viser at 65 prosent av legene henviser pasienter til akupunkturbehandling (1).

Historisk regner en med at akupunktur hadde sin spede begynnelse for 3000 år siden. Dagens form for akupunktur bygger på den klassiske teksten *The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine* som er skrevet 762 ad under Tan dynastiet (2). Overraskende nok ble akupunktur forbudt i Kina i 1922 for så å bli praktisert og systematisert under Forman Mao. Men det var ikke før i begynnelsen av 1970 i forbindelse med President Nixons besøk til Kina at interessen for akupunktur i vesten fikk sitt utspring. Journalisten James Reston fikk akupunktur postoperativt etter en appendektomi, og han beskrev sin opplevelse i New York Times. Det var denne artikkelen som vekket interesse for akupunktur som en smertedempende behandlingsmetode (3).

Tradisjonell kinesisk medisin (TCM) har en enorm mengde med klinisk empiri. Dette gjelder spesielt medisinsk bruk av planter og urter og akupunktur. I et forsøk på å systematisere denne empirien, ble medisinen satt inn i den tids tro og verdier. I de rammene som TCM bygger på, er den både systematisk og logisk bygd opp. Men med dagens vitenskaplige standard holder dette ikke mål. På grunn av teoriens grunnlag i naturtro, er det ikke mulig å bekrefte eller motbevise påstandene, men dette er i ferd med å endres med dagens forskningsmetodikk og teknologiske fremskritt.

I de tre tiårene siden artikkelen til Reston, er det akkumulert en god mengde forskning innen akupunktur, med fokus på den analgetiske effekten han beskrev. Formålet med forskningen har vært å belyse mulige mekanismer rundt den

observerte kliniske effekten i samsvar med dagens vitenskap og ikke ut i fra teoriene om Yin og Yang eller Fem Elementer.

I følge National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) kommer den kliniske effekten av akupunktur ved at nervesystemet blir regulert. Akupunktur har en analgetisk effekt ved å hjelpe de naturlige smertemodulerende molekylerne endorfiner, og immunsystemet ved spesifikke steder i kroppen. I tillegg viser de til studier der akupunktur kan muligens endre hjernens kjemi (4).

I den forskningen som har blitt gjort har det kommet frem en hovedmekanisme som omhandler frigjøringen av endorfiner. Selv om det er mye som taler for at dette kan være mekanismen, så har skeptikerne lenge hevdet at akupunktur ikke er annet enn en kraftig placeboeffekt.

Smerte er en selvrapportert opplevelse, som er individuelt og ytterst personlig. Den kan ikke måles direkte, men personen som opplever smerte kan videreformidle opplevelsen. Hvis en skal kvantifisere smerteopplevelsen, kan dette gjøres semi-kvantitativt hvor forsøkspersonen angir intensiteten på smerteopplevelsen langs en skala fra 1 til 10 (1 svakest, 10 sterkest). Selv ved bruk av en slik skala, varierer smerteintensiteten fra person til person, og den samme stimulus kan oppfattes som ubehagelig og smertefull for en men bare et irritasjonsmoment for en annen person. Men i dette flyktige landskap er det noe felles. For alle som opplever smerte er signaloverføringen den samme, smertestimulus fra perifert vev eller viscerale organer må gjennom ryggmargen og videre til sentrale prosesser i hjernen for at en skal kunne si at noe er vondt eller ubehagelig. Smerten kan være av akutt eller kronisk karakter. Det er hevdet at akupunktur kan brukes i begge tilfeller. Den type akupunktur en bruker ved akutt smerte omtales som analgesisk akupunktur. Dette er en metode som er blitt prøvd både pre- og postoperativt for å redusere mengden av analgetika, uten særlig suksess. En har funnet ut at denne metoden fungerer på bare 3-10 % av befolkningen, og som regel må en ha nesten like mye vanlig smertestillende i tillegg for å oppnå en tilfredsstillende bedøvelse i forhold til vestlige standard (5).

Det er ved behandling av kronisk smerte at akupunktur har hatt den største kliniske betydningen. Pasienter søker akupunktur spesielt for kroniske smerteplager som ryggsmarter, nakkesmarter, hodepine og fibromyalgi (6). Dette blir utgangspunktet

for denne oppgaven hvor jeg søker i litteraturen for å finne en fysiologisk forståelse for akupunktur.

Metode

Jeg har søkt i Cochrane, Pubmed og Medline for de mest relevante artiklene som omhandler akupunktur med hensyn til denne oppgavens mål. I alle søkene ble ordet *acupuncture* brukt. Tilleggsord som ble brukt er: *chronic pain, pain mechanisms, endorphins, placebo, fMRI*. Et søk med bare ordet *acupuncture* ga over 11.000 artikler hvorav nærmere 1300 er review artikler. Avgrensning ble gjort ved å bruke *and* og et tilleggsord. Videre avgrensning ble gjort som definert ovenfor og det ga en mer håndterbar mengde artikler. Hvis det dukket opp en interessant artikkel brukte jeg funksjonen *related articles* for å finne flere lignende artikler. Det eneste inklusjonskriteriet jeg hadde var at artiklene måtte være skrevet på engelsk. Bare de mest interessante og de jeg vurderte som relevant til oppgaven ble inkludert. De artiklene som ble lest men ekskludert ble lagt bort på grunn av manglende relasjon til mekanismer, eller fordi de var av klinisk karakter eller for diffuse. Ellers ble artikler inkludert hvis de viste stor relevans til søkeordene og hvis de foreslo spesifikke mekanismer. Review artikler ble brukt til å få oversikt mens primær artikler ble vurdert mot de foreslåtte hypotesene. I tillegg hentet jeg bakgrunnsstoff om opioid-systemet og placeboeffekten fra Wall & Melzack, *Textbook of Pain* (7, 14). Andre bøker som ble benyttet er Holdcroft & Jaggard, *Core Topics in Pain* (19), og Steven D. Walden, *Pain Management* (25).

Resultater

Placeboeffekten

For en pasient med en smertefull tilstand, er forventningene til at en effektiv behandling er blitt gitt ofte nok til å gi signifikant lindring. Placebointervensjonen har ulike former, som for eksempel en tilsynelatende normal pille, kirurgisk prosedyre, eller lokal salve, og den simulerer en reell intervensjon (på engelsk: *sham intervention*, som kan oversettes med etterliknings- eller narre-prosedyre). Men den mest kritiske parameteren for den analgetiske placeboeffekten er pasientens forventning om at de har fått en effektiv behandling. Indirekte er det en mismatch mellom hva pasienten forventer og behandlingens egentlige effekt.

Hvordan kan det å stikke nåler på selekterte punkter på kroppen langs usynlige meridianer gi smertelindring? De kliniske resultatene er varierende, ofte avhengig av behandleren som behersker denne kunsten. Med de ofte uforutsigbare resultatene har skeptikerne god grunn til å argumentere for at akupunktur ikke er annet enn en kraftig placeboeffekt.

Placebo er en narrebehandling hvor den observerte effekten utøves av pasienten. Den analgetiske placeboeffekten er den gjennomsnittlige differansen i behandlingseffekten mellom to grupper (placebo behandling contra ingen intervensjon). Den analgetiske placebo reaksjonen refererer til den smertelindring hos pasienten som er et resultat av forventningen til den terapeutiske intervensjonen.

Placeboeffekten består av en ytre- og en indre komponent. Den ytre komponenten reflekterer omstendighetene rundt selve behandlingen og pasientens tidligere erfaringer knyttet til disse. Den indre faktoren er basert på pasientens minner, tanker og ønsker rundt behandlingen. Dermed er premissene lagt for placeboeffekten, nemlig pasientens forventninger.

En av de ytre faktorene er kondisjonering eller betinget læring. Den analgetiske effekten er påvirket ved betinget læring hvis en presenterer kontekstuell og spesifikke behandlingsrelaterte signaler samtidig med administreringen av analgetika medisiner. Denne hypotesen ble testet på normale frivillige personer ved å måle toleranse for iskemisk smerte i armen. Ved ingen intervensjon, målte de at gjennomsnittlige smerte toleranse var konsekvent 12-13 min. Forsøkspersonene ble videre med i to nye målinger hvor de fikk kondisjoneringsstimuli. I det neste forsøket fikk de åpen intravenøs injeksjon (0,12 mg/kg) av morfin som økte deres toleranse til 25-28 min. I det siste forsøket fikk de fysiologisk saltvann i stedet for morfin, da var toleransen på 20 min. Dette demonstrerer en signifikant kondisjoneringseffekt ettersom toleransen for iskemisk smerte i armen økte uten medikamentell intervensjon men som resultat av tidligere erfaring (20).

Det er også mulig å fremkalle placeboeffekten ved selve kondisjoneringsprosedyren uten å bruke analgetika. Voudouris et al. (1990) viste dette ved først å gi forsøkspersonene en smertestimulus og så smøre på en inert krem som de fortalte forsøkspersonene hadde analgetiske effekter. Deretter ga de samme type smertestimulus men med redusert intensitet. Til slutt ga de den initiale stimulusen og

observerte at prosedyren stimulusreduksjon kombinert med en inert krem ga smertelindring. Når forsøkspersonene ble fortalt om eksperimentets design, at kremen hadde ingen virkning, forsvant placeboeffekten. Resultatene viser at det er en forventningskomponent tilstede i bevisstheten, og når denne komponenten blir tatt bort blir også placeboeffekten borte (21).

Amanzio & Benedetti (1999) har også vist at en kan oppnå en liten men statistisk signifikant placeboeffekt ved verbal anmodning om smertelindring. Under de samme forutsetningene som eksperimentet beskrevet over, ble forsøkspersonene fortalt at de fikk et kraftig analgetikum intravenøst, men alt de fikk var fysiologisk saltvann. I denne settingen greide forsøkspersonene å holde ut i 16 min (sammenlignet med kontroll på 12-13 min). Antydning om smertelindring har ikke bare en generell effekt, den virker også på spesifikke deler av kroppen. Benedetti-gruppen viste dette ved å injisere capsaicin samtidig på hender og føtter til forsøkspersoner. Disse injeksjonene produserte en moderat smerte. Så appliserte de placebokrem på bare en av stedene og fortalte at det var en sterk smertelindrende krem. Smertelindring ble rapportert bare på stedet med placebo (20).

Disse studiene viser at kondisjonering og anmodning er to ytre faktorer som kan påvirke placeboeffekten. Begge faktorene opererer relativt uavhengig av hverandre, men kombinert har de en additiv effekt (7).

Indre faktorer som er med på å påvirke placeboeffekten er minnet om en tidligere "effektiv" behandling og pasientens ønske om bedring. En kan ved kondisjonering få en pasient til å huske en tidligere behandling der smerten ble redusert. Neste gang pasienten får samme behandling er det forventninger om smertelindring knyttet til behandlingen. Hvis pasienten har mye smerter, kan ønsket om en smertelindring bidra til placeboeffekten. Ønsket om smertelindring skaper igjen forventninger til behandlingen og dermed en placeboeffekt. Disse to indre faktorene kan være selvforsterkende hvis pasienten merker bedring etter en intervensjon (7).

Neurobiologisk tenker man at placeboeffekten går over to steg. Den første er kondisjoneringsprosessen hvor signaler blir betinget på en slik måte at de forandrer forventninger. Det andre er hvordan manifestasjonene av disse signalene kan redusere smerteintensitet. En annen måte å forklare dette på er å tenke seg at gjennom kondisjonering eller verbal instruksjon (betingelsene) danner det seg et

reaksjonsmønster som er med på å redusere aktiviteten i smertebanene. Placeboeffekten fremtrer når disse spesifikke stimuli aktiverer signalmønsteret som hemmer nerve aktivitet ved smerte. Dette er assosiative prosesser, og det er uklart hvilke hjernestrukturer som er involvert når betingelsene blir predikativ for smertelindring. Mest sannsynlig involverer placeboeffekten limbiske strukturer, spesielt amygdala, ventrale striatum, fremre deler av gyrus cinguli og prefrontalkorteks. På bakgrunn av fiberforbindelser har man identifisert en mulig impulsvei fra deler av gyrus cinguli og prefrontalkorteks til ventrale striatum, derfra til ventrale pallidum, og videre til thalamus. Ventrale striatum mottar også fibre med en viss topografisk ordning fra hippocampusformasjonen, amygdala, orbitofrontal korteks og deler av temoralappen. Ventrale striatum (nucleus accumbens) sender efferente fibre til hypothalamus og den mesencefale retikulærsubstansen (se figur 1 og 2). Disse impulsveiene kan muligens aktivere smerte-modulerende kretser i den periakveduktale grå substans (PAG) og ventromediale medulla som via opioid forbindelser hemmer overføringen av smerte i dorsalroten (7, 22).

De eksperimentelle dataene ovenfor viser at placeboeffekten og dens relasjon til hjernestrukturer er en god forklaring på den analgetiske effekten ved akupunktur. Pasienten har ofte prøvd mye annen konvensjonell medisin uten særlig effekt, og prøver akupunktur som et "siste" alternativ. I dette forsøket er det innebygget forventninger til bedring ved ønsketekning.

Bildeserier

Utviklingen av billediagnostiske teknikker innenfor medisinsk forskning har vært grunnleggende, spesielt metoder som har gjort det mulig å visualisere hjernen og dens aktivitet. De tre mest aktuelle metodene er PET, SPECT og funksjonell MRI (fMRI). Metodene monitorerer hjerneaktivitet indirekte ved å måle forandringer i enten cerebral blodperfusjon, blod oksygenering eller lokale metabolske forandringer (26). fMRI er en felles betegnelse på billediagnostikkmetode som bygger på *magnetic resonance imaging*-metoden, men i tillegg utnytter spesielle opptaksteknikker (27). I en studie der en brukte fMRI til å se om det var noen forskjell mellom manuell akupunktur og elektroakupunktur og placebo ble det rapportert signifikante forskjeller. Hvis placeboeffekten er den fysiologiske forklaringen på akupunktur vil bildestudiene vise få forskjeller, men det de fant var at elektroakupunktur (ved lave

frekvenser) produserte mer utbredte fMRI signaler enn manuell akupunktur, og all akupunktur hadde mer utbredte signaler enn deres placebo-kontroll. Alle former for akupunktur stimulering produserte signalreduksjon i amygdala, fremre hippocampus, og ventromedial prefrontalkorteks, samtidig ble det observert en økning i signaler fra fremre insula. Til sammenligning så de ikke dette mønsteret med den taktile-sensoriske kontrollen. De områder som hadde signal reduksjon tolkes som redusert aktivitet og tilsvarer en "deaktivering" (se figur 4, 5, 6). Disse funnene støtter hypotesen om at det limbiske system er helt sentralt for akupunktureffekten uavhengig av akupunkturmodalitet (8).

I en annen studie gjort av Dhond et. al. ble fMRI ved ekte-akupunktur og narre-akupunktur sammenlignet med åpenbar placebo. Som pasientbasis rekrutterte de pasienter med første metacarpophalangeal osteoartritt smerte. De brukte et enkel-blind, randomisert overkrysningsdesign. Narre-akupunktur ble utført med Streitberger nåler som simulerer akupunktur uten å penetrere huden (23). Studien viste at ekte- og narre-akupunktur utløste en større aktivering enn enkel prikking av huden i høyre dorsolaterale prefrontalkorteks, fremre cingulate cortex og midthjernen. Konklusjonen var at ekte akupunktur har en spesifikk fysiologisk effekt samtidig som pasientenes forventninger til en potensiell effektiv behandling kan modulere aktiviteten i deler av belønningssystemet (9).

Mens studien til Dhond et. al. (2005) konkluderer med at akupunktur og placebo analgesi bruker noen av de samme systemene, viser Napadow et. al. (2005) at ekte akupunktur medfører en signifikant signalreduksjon i amygdala og en signaløkning i hypothalamus sammenlignet med narre-akupunktur. Studien sammenlignet friske kontroll-individer mot karpaltunnelsyndrom pasienter. Her konkluderer de med at limbiske områder kan redusere smerte gjennom kooperativ modulering av affektive/kognitive og aktivitet i det autonome nervesystemet (10).

En nylig publisert review artikkel av Kettner & Napadow (2007) sammenfatter en stor mengde bildestudier som viser at akupunktur modulerer aktiviteten i mange forskjellige hjerneområder. Disse områdene inkluderer de somatosensoriske regionene SI og SII, fremre del av gyrus cinguli, prefrontalkorteks, insula, thalamus, hypothalamus. Disse bidrar med den sensoriske komponenten. Amygdala og hippocampus representerer den affektive komponenten av smertepersepsjon og er

involvert i endogen anti-nosiceptiv signaloverføring. Dataene viser at placeboanalgesi rekrutterer subkortikale og kortikale opioid sensitive hjerneområder som inkluderer PAG, rostrale ACC, thalamus, insula, amygdala, og i noen studier prefrontalkorteks. Funnene står i samsvar med den foreslåtte endorfinhypotensen for akupunktur (11).

Det er viktig å huske at placeboeffekten er kortvarig. De fleste bildestudiene som er gjort ser på hjernen etter en enkelt sesjon med akupunktur, mens klinisk relevant effekt av akupunktur kommer etter multiple behandlinger, og som gradvis vedvarer etter endt behandling (11).

Sentralnervøse mekanismer

Før fMRI ble tilgjengelig innså man tidlig i akupunkturforskningen at opioidsystemet var involvert på et eller annet hvis. Pomeranz & Chiu publiserte i 1976 en artikkel der de rapporterte at naloxon blokkerte den analgetiske effekten som akupunktur hadde. Det ble gjort forsøk på mus, der dyrene ble utsatt for varme stimuli, og hviningen ble registrert. Når akupunktur ble brukt så de at latenstiden på hviningen økte med 54 %. Denne effekten ble opphevet med naloxon (12).

Ett par år senere ble det rapportert i The Lancet at elektroakupunktur kunne øke β -endorfin i cerebrospinal væsken. Eksperimentet ble utført i 10 pasienter hvor man målte nivået av forskjellige endogene opioider i CSF før og etter elektroakupunktur. Etter elektroakupunktur i pasienter med smerter steg konsentrasjonen av β -endorfiner signifikant mens met-enkephalin var uforandret. Disse resultatene antyder at den lindrende effekten observert ved elektroakupunktur i pasienter med residiverende smerte kan være mediert av frigjøring av endogent β -endorfin i CSF. (13)

Forholdet mellom smerteopplevelsen og det perifere stimulus som fremkaller smertesensasjonen er avhengig av en rekke variabler, blant annet tilstedeværelse av andre somatiske stimuli og psykologiske faktorer som spenning, oppmerksomhet og forventninger. Modifikasjon av smerteopplevelsen er mulig på grunn av

sentralnervesystemets evne til å modulere overføringen av nosiseptive signaler fra periferien.

Identifiseringen av endorfiner ved akupunktur tyder på at akupunktur må ha en sentral mekanisme. Det har lenge vært kjent at morfin har en kraftig analgetisk effekt, og en prøvde raskt og identifisere hvilke strukturer og mekanismer som lå bak. I forsøk ikke relatert til akupunktur fant man at elektrisk mikrostimulering av periaqueductale grå substans (PAG) i midthjernen i rotter resulterte i analgesi. Under stimuleringsprodusert analgesi, var dyrene våkne og aktive, og dyrenes forhold til omverden forble uforandret. Samtidig ble den normale responsen (hvining, flukt) til smertestimuli opphevet.

PAG er et senter for integrering av signaler den får fra forskjellige deler av hjernen. Noen av de viktigste inngangene er fra amygdala, hypothalamus, nucleus cuneiformis, pontomedullær reticular substans, locus coeruleus og andre katekolaminerge kjerner i hjernestammen. PAG projeksjoner minimalt til ryggmargens dorsalthorn, og er derfor helt avhengig av den resiproke forbindelsen med kjerner i medulla oblongata, de som ligger i den rostrale ventromediale medulla (RVM), og all smertemodulering må skje via RVM.

RVM inkluderer midtlinjestrukturen nucleus raphe magnus og omkringliggende retikulærsubstans som ligger ventralt til for nucleus reticularis gigantocellularis. Elektrisk stimulering eller mikroinjeksjon av eksitatoriske aminosyrer i RVM produserer analgesi og hemmer elektriske responser i dorsalthornet i ryggmargens utløst av smertevoldende stimuli.

Morfin produserer en analgetisk effekt når stoffet mikroinjiseres i PAG, RVM, amygdala eller fremre korteks av insula. Samtidig kan en ved mikroinjeksjon av opioid antagonist i disse områdene redusere den analgetiske effekten oppnådd ved systemisk administrasjon av opiater. Dette indikerer at det er opioidreseptorer i PAG og assosierte strukturer. Det er 3 klassiske opioid reseptorer, μ , δ og κ . Ved bruk av selektive antistoffer for hver av reseptorene har en klart å kartlegge distribusjonen av reseptorene i CNS. Alle tre er til stede i insula, amygdala, hypothalamus, PAG, dorsolaterale tegmentum, RVM og ryggmargens dorsalthorn. I ryggmargen kan ligander for hver av de tre klassiske opioid reseptorene produsere en analgetisk effekt ved å redusere transmitterfrigjøring fra dorsalthornets terminaler av primære

afferente nosisptorer, og ved direkte postsynaptisk hemning av sentrale nevroner som er aktivert av nosisptive signaler.

Tanken på at det eksisterte endogene opioid peptider ble først antydnet da en så at stimulingsprodusert analgesi i forsøksdyr og mennesker kunne bli redusert av opioidreseptor-antagonisten naloxon. Dessuten så en at naloxone forverret postoperative smerter i pasienter som ikke hadde fått eksogent opioid behandling.

Opioid-peptidene kommer fra store prepeptid-molekyler. Met- og leu-enkephalin stammer fra et felles propeptid molekyll, preproenkephalin, som generer multiple kopier av met-enkephalin og et molekyll av leu-enkephalin. B-endorfin dannes ved kutting av pro-opiomelanocortin, som også gir opphav til ACTH og flere kopier av melanocytstimulerende hormon. To kopier av dynorfin (A og B) og α -neoendorfin genereres fra et tredje prepeptid, preprodynorfin. Ut i fra dagens kunnskap om disse transmitter-peptidene og deres reseptorer er det uklart hvilke endogene opioid peptider som binder seg til de klassiske opioid reseptorene. Affinitet studier viser at leu- og met-enkephalin har noe høyere affinitet for δ -opioid reseptorer sammenlignet med μ -opioid reseptoren, og veldig lav affinitet for κ -opioid reseptoren. B-endorphin har omtrent lik affinitet for μ - og δ -opioid reseptorer og mye lavere for κ -opioid reseptoren (14).

Akupunktur stimulering er med på å frigjøre endogene opioid-peptider, men mekanismen bak dette er ukjent. Det er flere studier som har kommet frem til at stimulasjonsmetoden er avgjørende for hvilke typer opioid-peptid som blir frigjort. I nyere forskning benytter en seg for det meste av elektroakupunktur fordi denne metoden er mer kvantitativt kontrollerbar og reproduserbar. Eksperimentene med elektroakupunktur viser at frekvensen på impulsene er viktig. Ji-Sheng-Han (2003) beskriver i et dyreforsøk at ved 2 Hz perifer stimulering ble det målt en signifikant økning i konsentrasjonen av enkephalin men ikke dynorfin, mens 100 Hz stimulering økte dynorfin men ikke enkephalin. Ved intrathecal mikroinjeksjon av enkephalin antiserum så forskerne en dramatisk reduksjon av analgesi produsert ved 2 Hz stimulering. Det samme ble observert ved injeksjon av dynorfin antiserum og 100 Hz elektroakupunktur stimulering. Injeksjon av β -endorphin antiserum i PAG i rotter resulterte i 88 % reduksjon av analgesi ved 2 Hz og 61 % redusjon av analgesi ved 15 Hz, men ingen blokade av den analgesiske effekten ved 100 Hz (15). For å

identifisere hvilke nervebaner som muligens medierer disse frekvens spesifikke analgesiene, ble det gjort lesjoner i arcuate kjerner i hypothalamus som opphevet den lavfrekvente analgesien, men ikke den høyfrekvente. Motsatt ble den høyfrekvente analgesien opphevet ved lesjoner mot parabrachiale kjerner i hjernestammen, men ikke den lavfrekvente (15).

De samme konklusjonene har også Zhang et. al. (2004) kommet frem til i sin studie om at elektroakupunktur kan modulere perifer inflammasjon-indusert smerte i rotter (16) .

Forskningen er ikke bare fokusert på smertemodulerende systemer som PAG, men også på mekanismer som fører til hypersensitivisering av perifere smertefibre og sensitivisering av nerver i dorsalthornet. Perifert, vil lokal vevsskade og betennelse føre til forandringer i områder rundt smertefibrene som forsyner samme området. Disse forandringene er mediert av blodprodukter, inflammatoriske celler, algogene molekyler fra skadet vev, og signalmolekyler fra afferente terminaler. Netto effekt av disse forandringene er sensitivisering av nervefibrene og en utvidelse av smertefeltet (se figur 3.). Hypersensitiviseringen fører til at de nakne nerveendene lettere lar seg depolarisere og sender flere signaler til dorsalthornet som over tid også vil bli sensitivisert. Denne prosessen involverer N-metyl-D-aspartat-reseptoren (NMDA-reseptor) i nervecellene i dorsalthornet. Under normale hvilemembranpotensialer er NMDA-reseptoren i en *magnesium blokk*-tilstand som ikke lar glutamat aktivere reseptoren. Ved kontinuerlig stimulering av nosiseptorer er det mulig å fjerne denne blokaden. Når dette skjer vil kalsiumkanalen, som NMDA-reseptoren regulerer, tillate kalsiuminfluks. Det økte intracellulære kalsium-nivået initierer nedstrømsprosesser og man antar at dette resulterer i en økning i antall N-metyl-D-aspartat-reseptor på nervecellen. Den umiddelbare effekten av disse forandringene er at relative svake nosiseptive-signaler blir nå sendt videre til korteks og en føler mer smerte. Over tid fører dette til en økning i antall NMDA-reseptorer i dorsalthornet og sekundær hyperalgesi (25). Wang et.al. foreslår at en kan ved bruk av elektroakupunktur påvirke NMDA-reseptorens funksjonalitet. Deres forsøk går ut på å indusere hyperalgesi i rotter ved bruk av komplett Freund's adjuvant. Så behandlet de rottene med elektroakupunktur og brukte immunofluoresence fargingsteknikk for å se på NMDA subenhetene i dorsalthornganglionet. Resultatene de fant, tyder på at elektroakupunktur påvirker progresjonen av eksperimentell inflammatorisk smerte

ved å modulere ekspresjonen av NMDA-reseptorer i primære sensoriske nerver. Mekanismen bak observasjonene er ukjente, men de foreslår at EA indirekte påvirker det autonome nervesystemets frigjøring av stress hormoner i dorsalroten. Hvis dette stemmer kan elektroakupunktur brukes til å hindre sensitiveringsprosessen i dorsalroten. Dette kan være viktig med tanke på forebygging av kronisk smerte, ettersom sensitivering av sentralnervesystemet foregår via NMDA-reseptor aktivering (18).

I et lignende eksperiment gjort av Zhang et.al (2005) finner de at elektroakupunktur muligens også medierer noen av effektene ved å påvirke nerveceller som uttrykker μ -opioid-reseptorer. Deres hypotese bygger på at elektroakupunktur induserer anti-hyperalgesi delvis ved å stimulere nerveceller i ryggmargen som inneholder μ -opioid-reseptorer. Denne hypotesen ble testet ved å selektivt ødelegge nerveceller med μ -opioid-reseptorer via intratekal administrering av *dermorphin-saporin*, en neuropeptid toksin som selektivt skader μ -opioid-reseptorer holdige nerveceller. Når de gjorde dette opphørte den anti-hyperalgetiske ved elektroakupunktur (24).

Det er vist i flere forskjellige forsøk at endorfinreseptorer kan være involvert i forskjellige typer stress-indusert-analgesi (SIA). Men den kliniske observerte effekten av akupunktur taler mot dette. Ved bruk av akupunktur følger en bestemt behandlingsregimer. En typisk kur med akupunktur foregår over 6-8 uker. Vanligvis vil pasientene merke økt effekt etter hver påfølgende behandling i kuren. I de fleste tilfeller vil pasienten merke noe lindring som varer noen timer etter den første behandling eller lindringen kommer etter et døgn, men det kan også være at pasienten ikke merker noen forskjell. Det er ingen stress involvert i vanlig terapeutisk behandling. De fleste pasientene rapporterer en avslappet følelse etter en sesjon, akkurat som om de har hatt en god treningsøkt (5).

Lokale effekter av akupunktur er en annen mulig mekanisme. På bakgrunn av den normale fysiologiske prosessen kan en tenke seg at akupunktur lokalt ved innstikkstedet gir en liten vevsskade som gir en økning i endorfiner lokalt og smertelindring etter et par dager. Hvis dette er tilfellet vil det stemme godt overens med den observerte kliniske effekten av akupunktur noen dager etter behandling, samtidig en begrunnelse for å bruke mange lokale punkter. Det er også observert at akupunktur har en lokal vasodilaterende effekt via autonome reflekser. Loaiza et. al.

(2002) brukte et elektronmikroskop, og observerte direkte den mikrosirkulatoriske responsen i kneleddet til anestesierte rotter etter elektroakupunkturstimulering. Forsøket viste at det var vasodilatasjon av arteriolene i kneleddet. Denne responsen var hemmet av L-NAME som er en nitric oxide syntase hemmer (17).

Siden de første eksperimentene i begynnelsen av 1970-tallet har forskningen innen akupunktur tatt store skritt videre. Det startet med påvisningen av at akupunktur frigjør endogene opioider. Man har nå klart å finne ut at ved elektroakupunktur er stimuleringsfrekvensen avgjørende for om det er endorfin eller enkephalin eller dynorfin som blir frigjort. Dette er hypoteser som bygger på modulering av det sentrale smertereguleringssenteret PAG. Men det viser seg at akupunktur muligens også har en effekt i å forebygge/ hindre utviklingen av hyperalgesi ved å hindre hypersensitiviseringen som oppstår ved langvarig inflammatorisk skade eller nerveskade. Til slutt har oppgaven presentert hvordan akupunktur hypotetisk kan indusere en lokal vasodilaterende effekt via autonome reflekser.

Diskusjon

Med de fremskrittene en har gjort de siste 30 årene innen forskning på akupunktur er det ennå uavklart om den analgetiske effekten av akupunktur er en placeboeffekt eller om det foreligger en reel mekanisme bak smertelindringen som observeres. En kunne ha argumentert at akupunktur er en placeboeffekt basert på forskningen som er gjort med fMRI. Sammenligner en fMRI bildene ved akupunktur og bildene ved en placeboeffekt finner en at mange av de samme områdene aktiveres. Men ved akupunktur er et større nettverk rekruttert, samtidig som en ser at det er en nedregulering av aktivitet i limbiske strukturer. Spørsmålet blir da om denne forandringen er signifikant nok og hvordan en skal tolke forskjellene. Et mulig eksperiment en kan gjøre er å prøve å nulle ut placeboeffekten helt ved bruk av den motsatte mekanismen, nocebo. Hvis det er mulig å utføre et slikt eksperiment og sammenligne fMRI bildene mot ekte akupunktur blir det kanskje mulig å avgjøre hvilke områder som aktiveres, ikke minst om akupunktur er avhengig av placeboeffekten eller om den har en intrinsisk mekanisme til å modulere PAG.

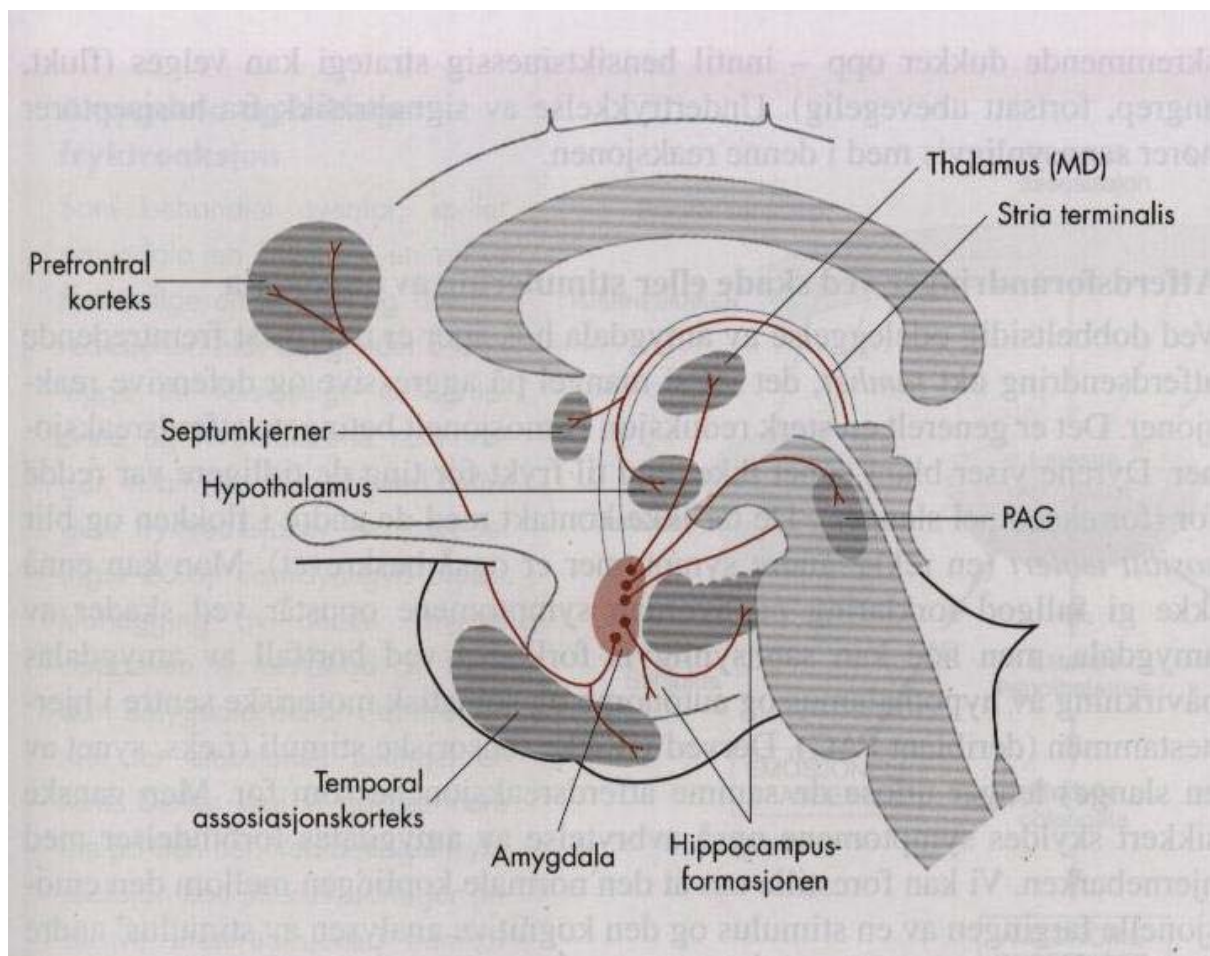
Kliniske observasjoner ved akupunktur viser en vedvarende langvarig effekt lenge etter at behandlingsregimen er avsluttet som ikke kan forklares ved placeboeffekten alene. Placeboeffekten er knyttet til forventninger og minne om effektivitet av behandling, og effekten utløses rundt selve behandlingen og er derfor ikke vedvarende. Antageligvis så er den kliniske effekten en kombinasjon av en reell mekanisme og en placeboeffekt som forsterker hverandre.

Et annet moment i diskusjonen om mekanismen bak akupunktur gjelder i selve forskningsmetodene, spesielt en god nok kontroll. De vanligste kontrollene som er brukt er: ingen intervensjon, narre-akupunktur, transkutan elektronervestimulering (TENS), og i det siste Streiberger nål. Svakheten med alle disse metodene er at de i seg selv utøver en terapeutisk effekt, mest sannsynlig på grunn av placeboeffekten. Uten en god kontroll til sammenligning blir resultatene vanskelige å tolke. En vet ikke om den observerte effekten er på grunn av akupunktur behandlingen eller på grunn av placeboeffekten. I denne konteksten blir det vanskelig å differensiere ekte akupunktur fra placebo med tanke på eventuelle effektive nervesubstrater. I kliniske forsøk skaper det forvirring og motsigelser i systematiske oversikter som er basert på det samme forskningsmaterialet. For å gjøre ting enda vanskeligere er det lite informasjon om de forskjellige tilnærmingene som bruk av "trigger" punktene, den kliniske verdien av å føle nål-manipulasjonen, og bruk av TCM diagnostikk til valg av punkter (19). Disse er alle variabler som en må ta høyde for i en hver studie for å få sammenlignbare resultater. Resultatene blir enda vanskeligere å tolke når en må ta i betraktning at i de fleste studier er testpopulasjonen veldig lav.

Ut i fra den empiriske- og vitenskapelige kunnskapen, er det klart at akupunktur er best anvendt som en tilleggsbehandling, sekundært til vestlig medisin. Som en primær behandlingsmodalitet er akupunktur ikke potent nok. Et behandlingsregime måtte i så fall gå over lengre tid og dette ville koste pasientene mye tid og penger. Det er derfor blitt foreslått å bruke akupunktur som støtteterapi i lindringen av diverse smerte syndromer. Kliniske forsøk med bruk av akupunktur som støtteterapi i tannekstraksjon har gitt blandede resultater. Noen studier viser signifikant reduksjon i bruk av analgetika, mens andre igjen viser ingen effekt. Ideelt har en tenkt at vestlige medisiner brukes til å oppnå en rask lindrende effekt, mens akupunktur brukes i det videre forløpet til å opprettholde effekten. På denne måten kan en redusere bruken

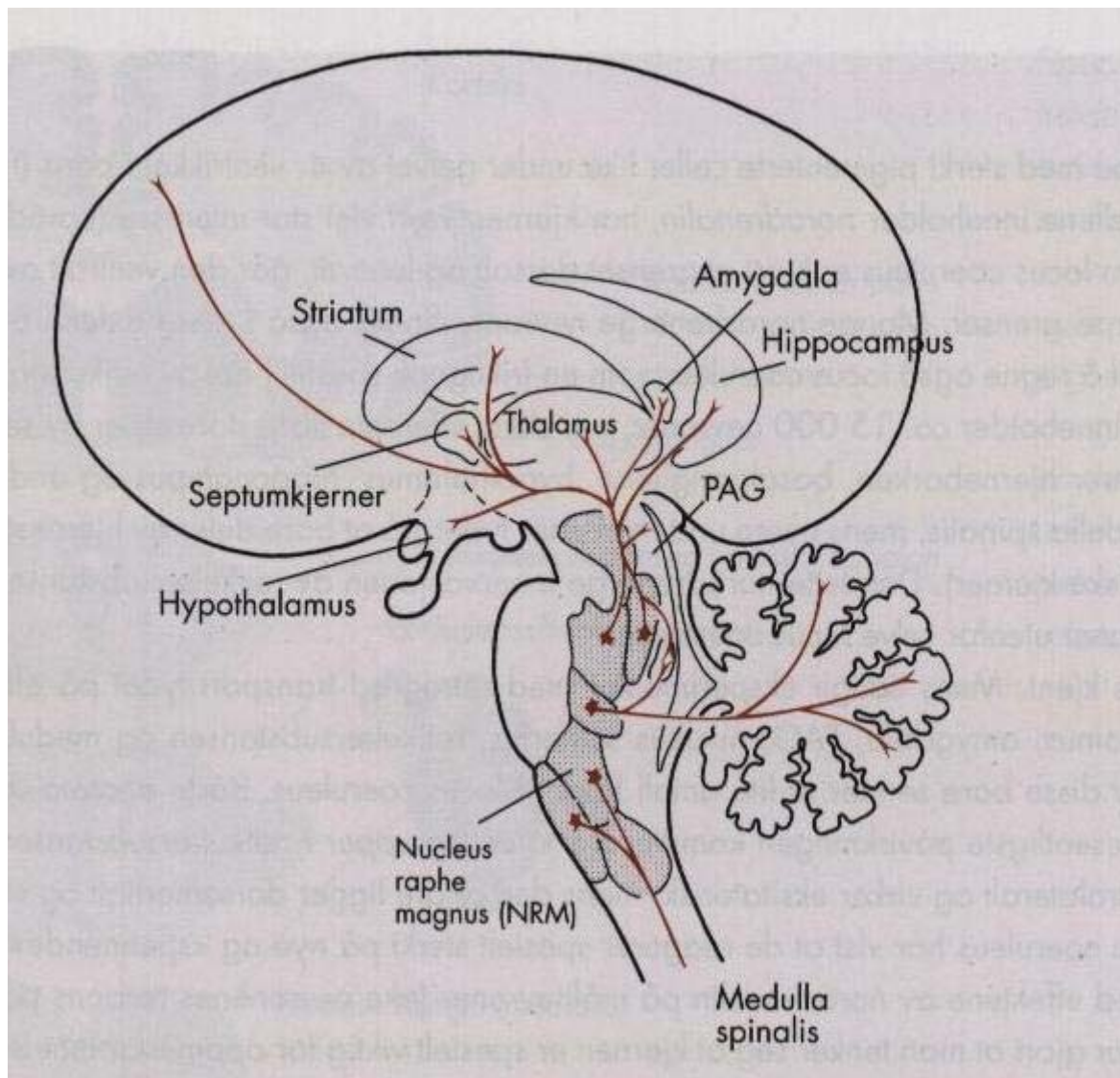
av potensielt vanedannende medisiner ettersom en inducerer kroppen til å produsere egne endorfiner.

På tross av utfordringene innenfor basal- og klinisk forskning, har akupunktur blitt mer og mer allment akseptert. Akupunktur skiller seg fra andre behandlingsmodaliteter på dette punktet. Mens de fleste andre medisinske terapier når allmennheten etter en lang prosess med forskning og kliniske forsøk igangsatt av det medisinske fagmiljøet, har allmennheten dyttet akupunktur på det vitenskapelige miljøet gjennom etterspørsel og tiltro. Uansett hvem som er pågangsdriveren beveger akupunktur seg i en vitenskapelig retning. Det som en gang var empiri satt i et filosofisk system, blir nå plukket fra hverandre for analyse; av skeptikerne for å vise at den kliniske effekten er rent psykologisk, mens entusiastene forsøker å skape et vitenskapelig grunnlag for en eldgammel tradisjon. Hvor denne debatten ender spiller kanskje ikke noen avgjørende rolle fordi veien dit har brakt alle parter ny kunnskap og nye ideer.



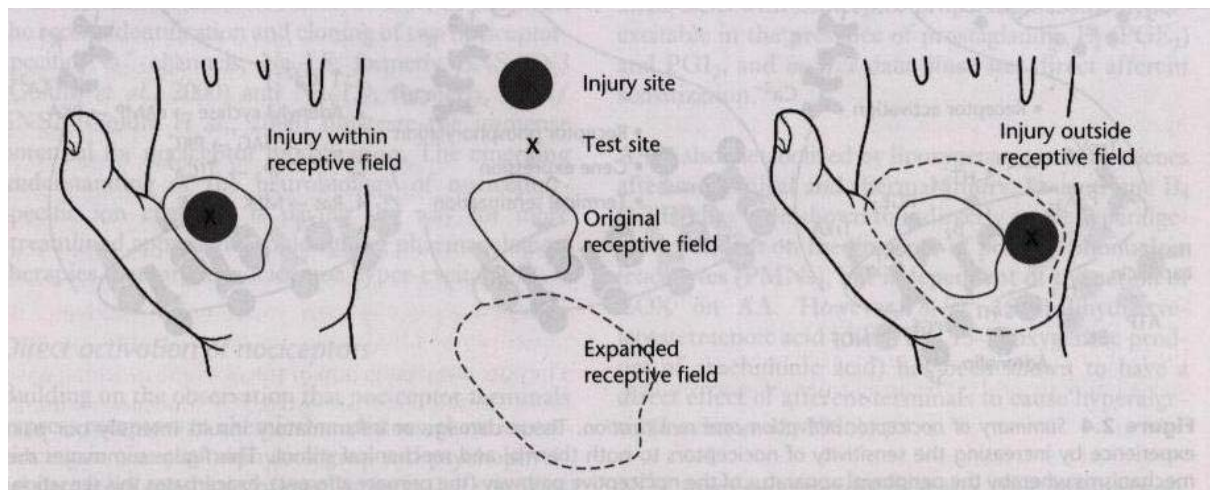
Figur 1. Amygdalas efferente forbindelser. Merk blant annet nære relasjoner til hypothalamus og kortikale områder i temporallappen og i frontallappen. Ikke alle kjente forbindelser er tatt med.

Kilde: Per Brodal, *Sentralnervesystemet*, Universitetsforlaget, Oslo 2001



Figur 2. Rafekjernerens beliggenhet i hjernestammen og deres viktigste efferente forbindelser.

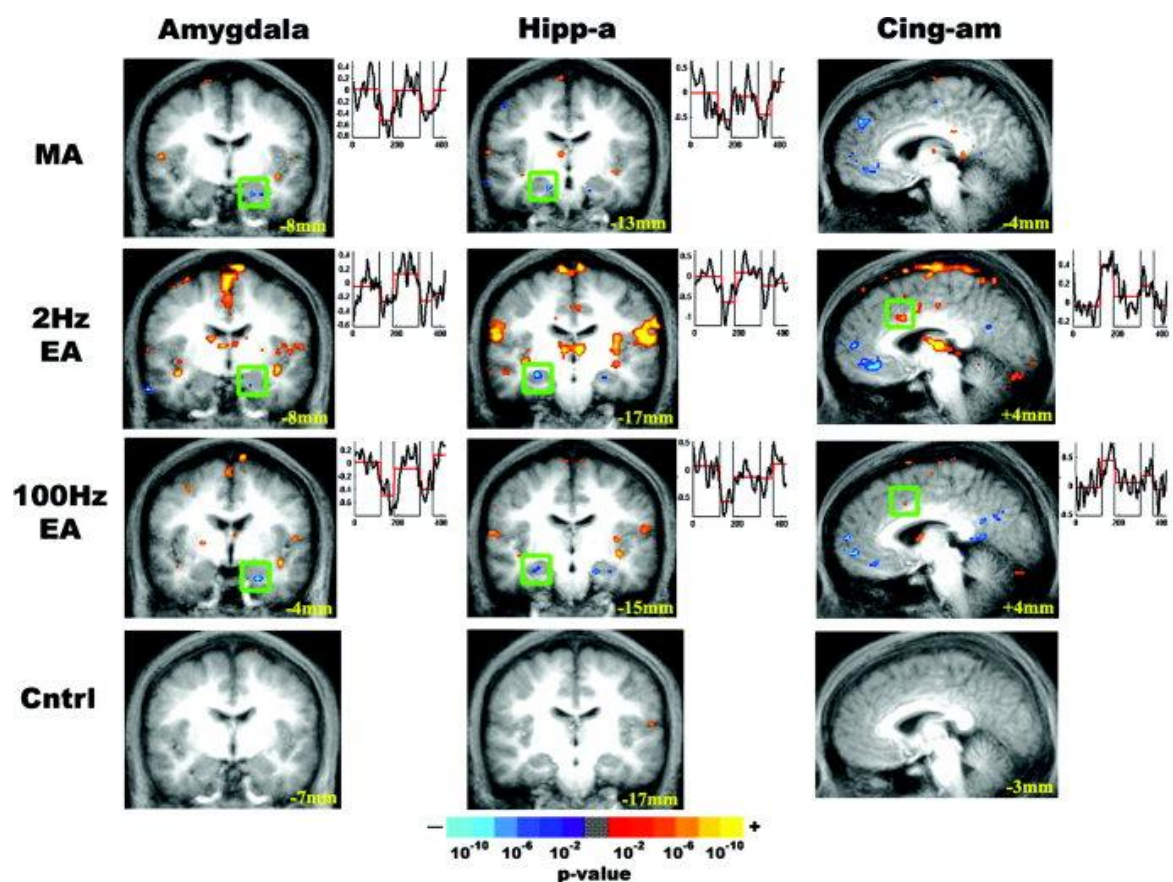
Kilde: Per Brodal, *Sentralnervesystemet*, Universitetsforlaget, Oslo 2001



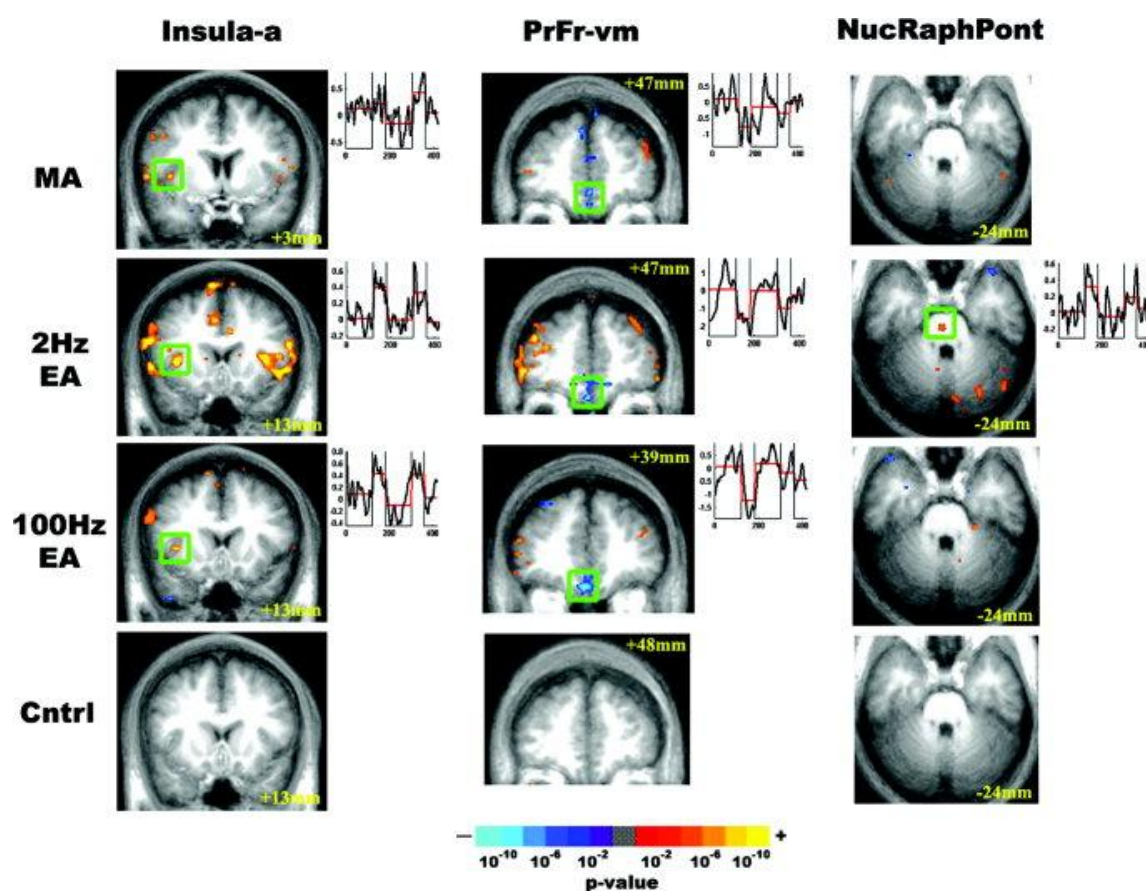
Figur 3. Illustrerer perifer hypersensitivisering etter en lokal vevsskade eller betennelse som fører til en lavere smerteterskel med utvidet reseptivt felt.

Kilde: Holdcroft A & Jaggar S, *Core Topics in Pain*, Cambridge University Press, Cambridge 2005

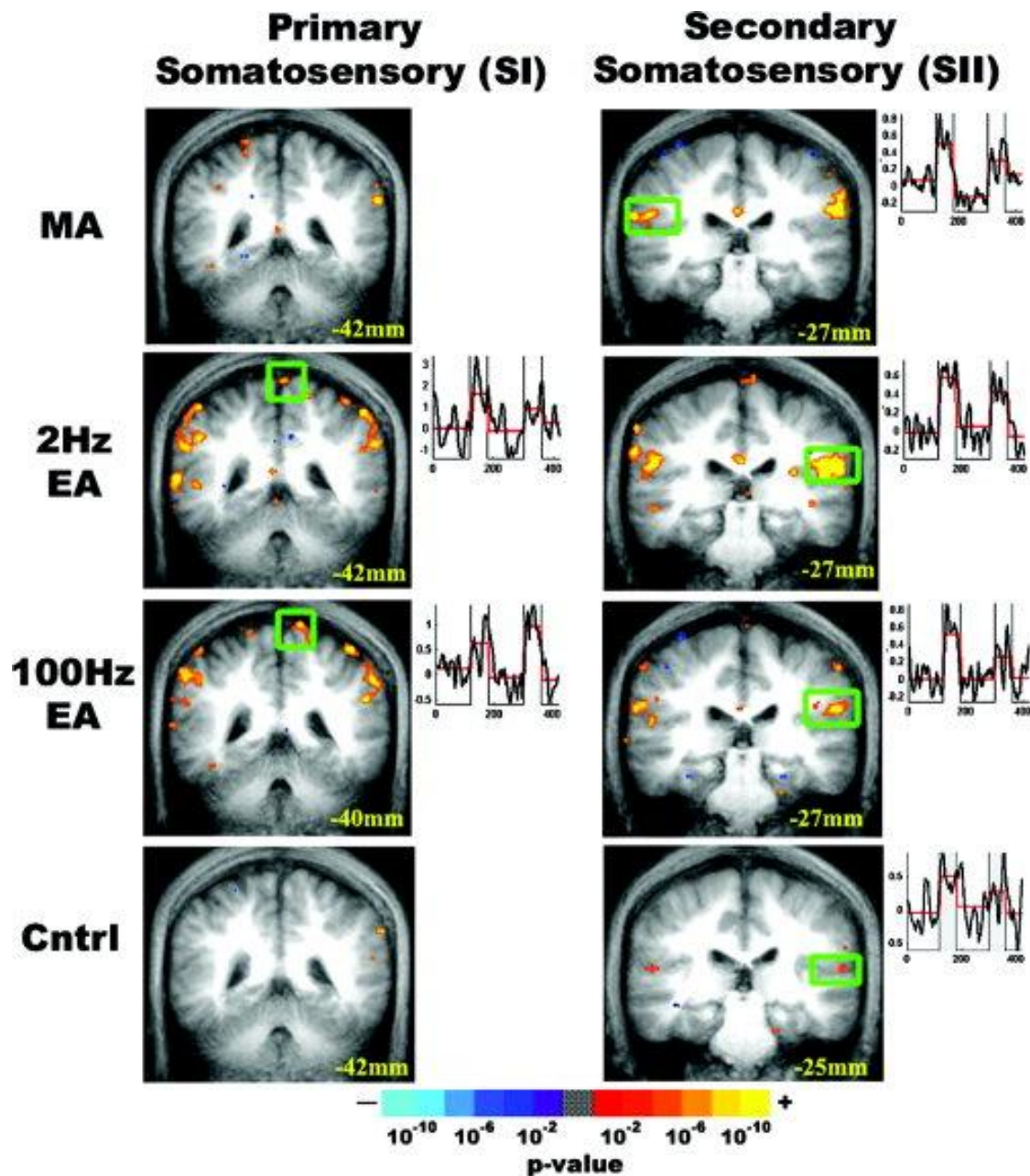
fMRI resultatene viser at alle former for akupunktur stimulering produserte signalreduksjon i amygdala, fremre hippocampus, og ventromedial prefrontalkorteks som tyder på redusert aktivitet i disse områdene. De samme forandringene kan ikke observeres i kontrollgruppen.



Figur 4. fMRI bilde som viser aktivitet ved eksperimentell stimulering av somatosensorisk cortex. Sammenligning av manuell akupunktur (MA) og elektroakupunktur (EA) mot sensorisk kontroll (Cntrl). All stimulering aktiverte kontralateral og ipsilateral sekundær somatosensorisk cortex (SII), mens bare lav- og høy-frekvens EA aktiverte benområde kontralateral primær somatosensorisk cortex (SI).



Figur 5. fMRI bilde som viser aktivitet ved eksperimentell stimulering av limbiske strukturer. Sammenligning av manuell akupunktur (MA) og elektroakupunktur (EA) mot sensorisk kontroll (Cntrl). Alle stimuleringsmetoder resulterte i signalreduksjon i amygdala og fremre hippocampus, som en ikke så i sensorisk kontrollgruppe. Positiv signalrespons i fremre og midtre gyrus cinguli ved EA men ikke MA og Cntrl.



Figur 6. fMRI bilde som viser aktivitet ved eksperimentell stimulering av limbisk-relaterte strukturer. Sammenligning av manuell akupunktur (MA) og elektroakupunktur (EA) mot sensorisk kontroll (Cntrl). Alle typer akupunktur stimulering viste signalreduksjon i ventromediale prefrontalkorteks og signaløkning i fremre insula. Bare 2Hz EA produserte signaløkning i nucleus raphe pontis. Ingen signifikante signalforandringer ved sensorisk kontrollgruppe.

Kilde: Napadow V et. al, 2005, Hum Brain Mapp 24(3):193-205

Referanse liste

1. Aabake-utvalget,
<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/NOUer/1998/NOU-1998-21/3.html?id=141410>.
2. Chernyak et.al, Perioperative Acupuncture and Related Techniques, *Anesthesiology*, 2005 May;102(5):1031-49; quiz 1077-8.
3. Ernst E, Acupuncture – a critical analysis, *J Intern Med*, 2006 Feb;259(2):125-37
4. Moffet HH, How might acupuncture work? A systematic review of physiologic rationales from clinical trials, *BMC Complement Altern Med*, 2006 Jul 7;6:25.
5. Carlsson C, Acupuncture mechanisms for clinically relevant long-term effects – reconsideration and a hypothesis, *Acupunct Med*, 2002 Aug;20(2-3):82-99.
6. Staud R, Price DD, Mechanisms of acupuncture analgesia for clinical and experimental pain, *Expert Rev Neurother*, 2006 May;6(5):661-7.
7. Fields LH, Price DD, Placebo analgesia, *Wall & Melzack's Textbook of Pain*, ISBN 0-443-07287-8, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 5th ed. 2006, pp 361-365.
8. Napadow V et.al, Effects of electroacupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fMRI, *Hum Brain Mapp*, 2005 Mar;24(3):193-205.
9. Pariente J et.al, Expectancy and belief modulate the neuronal substrates of pain treated by acupuncture, *Neuroimage*, 2005 May 1;25(4):1161-7.
10. Napadow et.al, Hypothalamus and amygdala response to acupuncture stimuli in carpal tunnel syndrome, *Pain*, [doi:10.1016/j.pain.2006.12.003](https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.12.003).
11. Dhond RP et.al, Do the neural correlates of acupuncture and placebo effects differ?, *Pain*, 2007 Mar;128(1-2):8-12.
12. Pomeraz & Chiu, Naloxone blockade of acupuncture analgesia: Endorphin implicated, *Life Sci*, 1976 Dec 1;19(11):1757-62.
13. Clement-Jones V et.al, Increased beta-endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain, *Lancet*, 1980 Nov 1;2(8201):946-9.
14. Fields, Basbaum, Heinricher, *Central Nervous System Mechanisms of Pain Modulation*, *Wall & Melzack's Textbook of Pain*, ISBN 0-443-07287-8, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 5th ed. 2006, pp 125-135.
15. Ji-Sheng-Han, Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies, *Trends Neurosci*, 2003 Jan;26(1):17-22.
16. Zhang et.al, Involvement of opioid receptors in electroacupuncture-produced anti-hyperalgesia in rats with peripheral inflammation, *Brain Res*, 2004 Sep 10;1020(1-2):12-7.
17. Loiza et.al, Electro-acupuncture stimulation to muscle afferents in anesthetized rats modulates the blood flow to the knee joint through autonomic reflexes and nitric oxide, *Auton Neurosci*, 2002 May 31;97(2):103-9.

18. Wang et.al, Electroacupuncture (EA) modulates the expression of NMDA receptors in primary sensory neurons in relation to hyperalgesia in rats, *Brain Res*, 2006 Nov 20;1120(1):46-53.
19. Lewith GT et.al, Developing a research strategy for Acupuncture, *Clin J Pain*, 2006 Sep;22(7):632-8.
20. Amanzio M, Benedetti F, Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems, *J Neurosci*. 1999 Jan 1; 19(1):484-94.
21. Voudouris JN et.al, The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response, *Pain* 1990 Oct; 43(1):121-8.
22. Brodal P, *Basalgangliene, Sentralnervesystemet*, ISBN 82-518-3929-7, Oslo: Universitetsforlaget, 3. ed, pp 379-398.
23. Streitberger K, Kleinhenz J, Introducing a placebo needle into acupuncture research, *Lancet*, 1998 Aug 1;352(9125):364-5.
24. Zhang RX et.al, Mu opioid receptor-containing neurons mediate electroacupuncture-produced anti-hyperalgesia in rats with hind paw inflammation, *Brain Res*, 2005 Jun 28;1048(1-2):235-40.
25. Yaksh TL, *Dynamics of the Pain Processing System, Pain Management*, ISBN 0-7216-0334-3, Philadelphia: Saunders/ Elsevier, 2007 pp 21-33.
26. Bushnell MC, Apkarian AV, *Representation of Pain in the Brain, Wall & Melzack's Textbook of Pain*, ISBN 0-443-07287-8, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 5th ed. 2006, pp 107-124.
27. Skalpe IO, *Nevroradiologisk Billeddiagnostikk, Nevrologi og nevrokirurgi: Fra barn til voksen*, ISBN 82-412-0556-2, Nesbru: Vett & Viten, 3. rev. utg. 2003, pp 95-115